

<https://helda.helsinki.fi>

Endometriumkarsinooman molekulaarinen luokittelu ja kudosperäiset ennustetekijät

Huvila, Jutta

2018

Huvila , J & Carpén , O 2018 , ' Endometriumkarsinooman molekulaarinen luokittelu ja kudosperäiset ennustetekijät ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 12 , Sivut 1265-1271 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14386> >

<http://hdl.handle.net/10138/304145>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Jutta Huvila ja Olli Carpén

Endometriumkarsinooman molekulaarinen luokittelu ja kudospäiset ennustetekijät

Endometriumkarsinooma on yleinen, yleensä vanhempien naisten syöpä. Taudin ennusteen arviointi ja hoitolinjat perustuvat tavanomaisiin muuttujiin, joihin kuuluvat levinneisyys diagnoosihetkellä, kasvaimen histologinen alatyyppe ja erilaistumisaste (gradus). Endometriumsyövän molekulaarisiin muutoksiin perustuva luokittelu tarjoaa uuden lähestymistavan taudin biologian ja kliinisen käyttäytymisen arviointiin. Molekulaarinen luokittelu jakaa taudin neljään ennusteeltaan poikkeavaan biologiseen alaryhmään: ultramutatoituneet, hypermutatoituneet, vähäkopiolukuiset ja runsaskopiolukuiset. Tavoitteena on löytää menetelmiä, joilla ryhmien molekulaariset erityispiirteet voitaisiin tunnistaa osana diagnostisen laboratorion rutiinia. Molekulaaristen alatyyppejen lisäksi äskettäin on tunnistettu myös kudostason biomarkkereita, jotka näyttävät auttavan ennusteen arvioinnissa. Uudet havainnot siirtävät endometriumkarsinooman diagnostiikan molekyyliatasolle, parantavat riskinarviota ja edistävät yksilöllistä hoitoa.

Kohdunrunkosyöpä on Suomessa naisten neljänneksi yleisin syöpä (Virtanen ja Malila tässä numerossa), ja siihen sairastuu vuosittain yli 800 naista (1). Kohdunrunkosyövästä 95 % on endometriumkarsinoomia, joiden ennuste on hyvä, sillä vain noin 20 % sairastuneista menehtyy tautiin (2).

WHO luokittelee endometriumsyövästä histologisen kuvan perusteella epiteliaalisiin, mesenkymaalisiin, sekatyyppeisiin, sekalaisiin, lymfaattisiin ja sekundaarisiin kasvaimiin, joista epiteliaalisten osuus on noin 95 %. Keskityimme tässä katsauksessa yksinomaan epiteliaalisiin kasvaimiin ja näistä kahteen yleisimpään alatyyppeihin eli endometrioidiin ja ei-endometrioidiin endometriumkarsinoomaan, erityisesti jälkimmäisen yleisimpään alatyyppeihin seroosiin karsinoomaan (3).

Ennusteen arviointi ja hoitopäätökset perustuvat kliinis-patologisiin muuttujiin (Hietanen ym. tässä numerossa). Nykyinen kaksijakoinen, kliinisiin ja epidemiologisiin muuttujiin perustuva endometriumkarsinooman luokittelu kuvattiin jo yli 30 vuotta sitten. Vuosien kuluessa alatyyppeihin 1 ja 2 on yhdistetty histologisia

ominaisuuksia sekä näille tyypeille ominaisia geneettisiä muutoksia (TAULUKKO 1) (2,4,5). Nykyluokittelussa onkin paljon päällekkäisyyttä sekä sisäistä heterogeenisuutta.

The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network julkaisi vuonna 2013 uuden endometriumkarsinooman molekulaarisiin muutoksiin perustuvan jaottelun. Jaottelu pohjautui lähes 400 potilaan kasvainnäytteistä tehtyyn genomin, transkriptomin ja proteomin analyysiin. Tutkimuksessa tunnistettiin neljä biologista alaryhmää: ultramutatoituneet, hypermutatoituneet, vähäkopiolukuiset ja runsaskopiolukuiset endometriumkarsinoomat (TAULUKKO 2) (6). Alaryhmät erosivat toisistaan myös histologiselta kuvaltaan sekä erilaistumisasteeltaan, ja niiden ennusteetkin poikkesivat merkittävästi toisistaan (6). Ultramutatoituneiden ennuste oli paras, vaikka joukossa on paljon huonosti erilaistuneita (erilaistumisasteen 3) syöpiä, jotka kliinis-patologisessa luokituksessa kuuluvat suurentuneen riskin kasvaimiin. Runsaskopiolukuisen ennuste oli huonoin, ja kaksi muuta ryhmää sijoittuivat ennusteeltaan ultramutatoituneiden

TAULUKKO 1. Tyypin 1 ja 2 endometriumkarsinoomien tyypillisiä piirteitä (2,4,5).

	Tyyppi 1	Tyyppi 2
Osuus	60–80 %	20–40 %
Ikä	Nuorempia	Vanhempia
Ylipaino, diabetes tai dyslipidemia	Yhteys	Ei yhteyttä
Erilaistumisaste	Hyvin erilaistunut	Huonosti erilaistunut
Aneuploidia	Harvinainen	Yleinen
Estrogeenistimulaatio	Yhteys	Ei yhteyttä
Kliininen käyttäytyminen	Indolentti	Aggressiivinen
Histologia	EEC	(huonosti erilaistunut EEC) ja NEEC
Viiden vuoden elossaolo-osuus	86 %	59 %
ER:n ja PR:n ilmentymisen menetyks	27–30 %	76–81 %
PTEN-mutaatio	37–78 %	1–11 %
Mikrosatelliitti-instabiilius	20–45 %	0–5 %
p53:n mutaatiot	10–20 %	90 %
HER2:n yli-ilmentyminen	Harvinainen	45–80 %
E-kadheriinin poikkeavuudet	10–20 %	80–90 %
ARID1A-mutaatiot	25–48 %	6–11 %
PIK3CA-mutaatiot	36–52 %	24–42 %
L1CAM:n yli-ilmentyminen	Harvinainen	Yleinen

ER =estrogeenireseptori, PR = progesteronireseptori, EEC = endometrioidi endometriumkarsinooma, NEEC = ei-endometrioidi endometriumkarsinooma

ja runsaskopiolukuisten väliin. Kyseinen tutkimus on saanut osakseen runsaasti huomiota, ja siihen on viitattu jo yli 1 100 kertaa. Useat tutkimukset ovat vahvistaneet esiteltujen luokkien ennusteellisen merkityksen ja tuoneet lisätietoa luokkien ja kliinis-patologisten tekijöiden välisestä korrelaatiosta (7,8).

Endometriumsyövän molekulaariset alatyypit

Ultramutatoituneet (POLE-mutatoituneet). Alle 10 % endometriumsyövästä kuuluu ultramutatoituneiden ryhmään, jolle on ominaista hyvin suuri somaattisten mutaatioiden määrä sekä DNA:n kahdentumisen oikolukutoi-

mintoon liittyvän polymeraasigeenin, DNA-polymeraasi epsilonin katalyyttisen alayksikön POLE:n mutaatiot (POLE exonuclease domain mutation, EDM). Yleisin histologinen alatyypin on huonosti erilaistunut endometrioidi endometriumkarsinooma, mistä huolimatta tämä ryhmä on ennusteeltaan suotuisin (6,8–10). Osassa ultramutatoituneista kasvaimista todetaan myös p53-kasvunrajoitegeenin mutaatio (10,11). Tästäkin huolimatta ennuste on hyvä, eikä potilaita tule luokitella p53-poikkeavuuden mukaan runsaskopiolukuiseen alatyypin.

Kliiniseltä kuvaltaan ultramutatoituneen ryhmän potilaat ovat keskimääräistä nuorempia ja normaalipainoisia. Heidän syöpänsä on muita alaryhmiä useammin paikallisesti rajoittunut. Noin 35–40 %:lla voidaan patologisana- tomisessa tutkimuksessa todeta suuren riskin piirteitä, kuten leviäminen imuteihin tai seinämän puolen välin ylittävä leviäminen kohtu- lihakseen (8,10).

Hypermutatoituneet (MMR-poikkeavat). Noin neljännes kasvaimista kuuluu hypermutatoituneiden syöpien ryhmään, jolle on ominaista suuri somaattisten mutaatioiden määrä. Mutaatioiden taustalla on DNA:n yhteensopimattomien nukleotidien kahdentumisvirheiden korjausjärjestelmän (mismatch repair, MMR) toimimattomuus (11). Sama biologinen ilmiö liittyy Lynchin oireyhtymään. Endometriumsyövässä toimimattomuuden aiheuttaa yleensä MLH1-geenin promootorin hypermetylaatio, jonka seurauksena kasvainsolut eivät tuota korjausentsyymejä. Histologisesti nämä kasvaimet edustavat kohtalaisesti tai huonosti erilaistunutta endometrioidia endometriumkarsinoomaa.

Vähäkopiolukuiset (p53-geenin valta- muoto). Tähän yleisimpään ryhmään kuuluu noin 40 % kasvaimista. Somaattisten mutaatioiden määrä on selvästi vähäisempi kuin edellisissä ryhmissä, samoin genomien kopiokilukumuutosten määrä on vähäinen. Kirjallisuudessa tästä ryhmästä käytetään kuvaavasti myös nimeä ”ei spesifistä molekulaarista profilia” (no specific molecular profile, NSMP). Tälle ryhmälle ominaisia ovat beetakateniinin mutaatiot ja DNA:n mikrosatelliitti-instabiiliuden puut-

TAULUKKO 2. Yhteenveto endometriumkarsinooman syöpägenomiprojektiin (TCGA) perustuvasta molekulaarisesta luokittelusta (6).

TCGA:n luokittelu	Kuvaus	Histologia	Geneettiset muutokset
POLE-, ultramutatoituneet (noin 7 %)	"POLE-hotspot-mutaatioiden" runsas esiintyminen	EEC, G3–2–1 ¹	POLE-, P1K3CA- ja PTEN-mutaatiot
Hypermutatoituneet (noin 28 %)	MSI	EEC, G2/3–1 ¹	ARID1A-mutaatiot MLH1-promootorin hypermetylaatio
Vähäkopiolukuiset (noin 39 %)	MSS	EEC, G1–2–3 ¹	PR:n yli-ilmentyminen, PTEN-mutaatiot, beetakateeniinimutaatiot
Runsaskopiolukuiset (noin 26 %)	Paljon somaattisia kopiolukumuutoksia	Seroosi karsinooma ja seroosin kaltainen EEC (G3:n EEC:itä 25 %)	Runsaasti p53- ja PPP2R1A-mutaatioita ARID1A-mutaatioiden puutos

¹ Esiintymisjärjestyksessä

TCGA = The Cancer Genome Atlas, POLE = DNA-polymeraasi epsilon, MSS = mikrosatelliittistabiilit, MSI = mikrosatelliittiinstabiilit, EEC = endometrioidi endometriumkarsinooma, G = erilaistumisaste (gradus), PR = progesteronireseptori

tuminen (**TAULUKKO 2**) (6). Yleisin histologinen tyyppi on hyvin erilaistunut endometrioidi endometriumkarsinooma.

Runsaskopiolukuiset (p53-geeni poikkeava). Noin neljännes kasvaimista kuuluu ryhmään, jossa tavataan runsaasti somaattisia kopiolukumuutoksia. Tämän ryhmän syöpiä esiintyy useimmiten iäkkäillä normaalipainoisilla naisilla. Alaryhmään liittyvät tyypillisesti p53-geenin mutaatiot. Tähän ryhmään kuuluvat lähes poikkeuksetta kaikki seroosit karsinoomat sekä neljännes huonosti erilaistuneista endometrioideista endometriumkarsinoomista. Vaikka näiden endometrioidien karsinoomien geneettinen profiili muistuttaa yleensä seroosia karsinoomaa, osassa syövästä todetaan endometrioidille histologialle tyypillinen PTEN (Fosfataasi- ja tensiinihomologi)-mutaatio (6,10).

Molekulaarisesta luokittelusta kohti käytännön sovelluksia

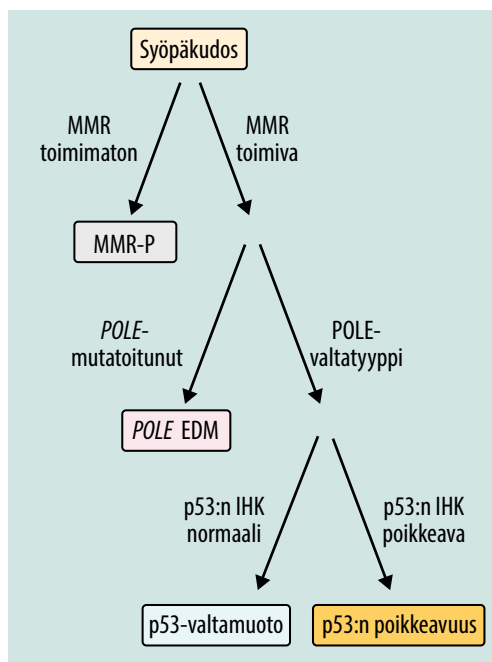
Vaikka molekulaariset alatyypit kuvannut alkuperäistutkimus edisti endometriumkarsinooman biologian ymmärrystä, ei genomien, transkriptomin ja proteomin analyysien integrointi arkityöhön ole nykyisin käytännössä mahdollista. Siksi jatkotutkimuksissa on pyritty kehittämään käyttökelpoisia diagnostiikkaan sopivia markkereita alaryhmien tunnistamiseksi. Alkuperäistutkimuksessa kuvattujen mutaatiopro-

fiilien avulla on muodostettu surrogaattimarkkeri- eli "sijaismerkkiaine-paneelleja" (7,10,13). ProMisE-työkalua (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) valmisteleva työryhmä esitti ja myöhemmin validointitutkimuksessaan vahvisti eri molekulaariset luokat tunnistavan algoritmin (7,10). Luokittelun päätöspuu esitetään **KUVASSA 1** ja kuvataan tarkemmin **KUVASSA 2**.

Hypermutatoituneet kasvaimet tunnistetaan kudosleikkeistä immunohistokemiallisesti selvittämällä mikrosatelliitti-instabiiliutta aiheuttavien proteiinien (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) ilmentyminen. Kasvainsolujen poikkeavan värjäystuloksen kasvain luokitellaan hypermutatoituneiden ryhmään. Näin voidaan todeta myös Lynchin oireyhtymää sairastavat potilaat, joilla periytyvä MMR-järjestelmää vaurioittava ituratamutaatio lisää alttiutta sairastua useisiin muihinkin syöpiin. Oireyhtymä on hiljattain hyvin kuvattu Aikakauskirjassa (14).

Lynchin oireyhtymä selittää noin 2 % primaareista endometriumsyövästä, ja mutaation kantajan elinikäinen riski saada endometriumkarsinooma on arvion mukaan 20–70 % (15). Jopa 60 %:lla potilaista gynekologinen syöpä on oireyhtymän ensimmäinen ilmentymä (16,17). Nämä potilaat tulee ohjata perinnöllisyysohjaukseen (Auranen tässä numerossa).

Mikrosatelliittistabiileissa tapauksissa edetään POLE-mutaatioanalyysiin. POLE-mutaatiota ei toistaiseksi voida tunnistaa im-



KUVA 1. Endometriumkarsinooman molekulaarisille alaryhmille tunnusomaiset piirteet ja niiden diagnostinen päätöspuu. Analyysi koostuu immunohistokemiallisista värjäyksistä (IHK) ja *POLE*-geenin mutaatiotutkimuksesta (*POLE* EDM). Päätöspuun avulla tunnistetaan neljä alaryhmää. Ensimmäisessä kahdentumisvirheiden korjausjärjestelmä on viallinen ja kasvaimen genomi hypermutatoitunut, toisessa genomi on *POLE*:n mutaation seurauksena ultramutatoitunut, kolmannessa *p53*-kasvunrajoitegeenin viallinen toiminta johtaa genomien kopiokopion rikastumiseen (runsaskopiolukuiset) ja neljännessä mitään edellä kuvatuista muutoksista ei todeta (vähäkopiolukuiset) (6). MMR-P = kahdentumisvirheiden korjaukseen liittyvä proteiini

munohistokemiallisesti, vaan tutkimus vaatii DNA-analysejä, mikä on osoittautunut yllättävän vaativaksi. Mikäli *POLE*-DNA-analyysi on normaali, tehdään *p53*-immuunivärjäys, jossa normaalisti värjäytyvät näytteet luokitellaan vähäkopiolukuisiin ja poikkeavasti värjäytyvät tapaukset runsaskopiolukuisiin. ProMisE-menetelmää on vertailtu myös nykyisin laajalti kliinisessä käytössä olevaan European Society for Medical Oncology (ESMO) riskiluokitukseen. ProMisE-luokittelun erottelukyky ennustetta arvioitaessa oli ESMO:n luokittelua parempi, mutta yhdistämällä nämä luokitukset saatiin parempi ennustearvo kuin kummallaakaan yksin (10).

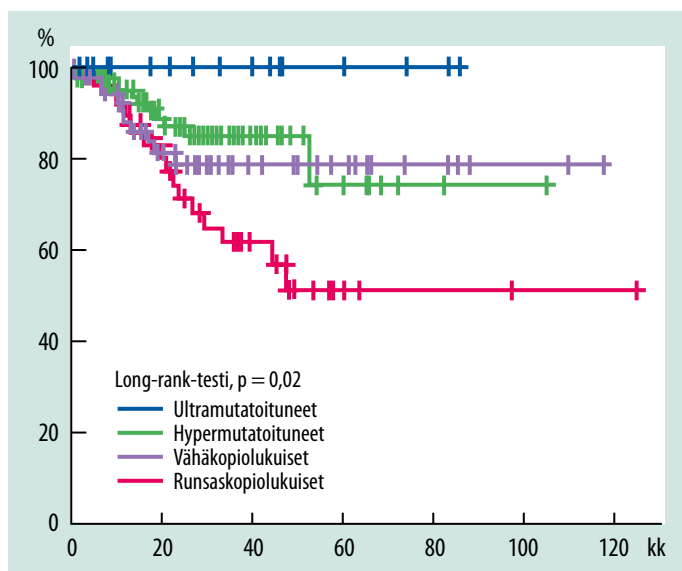
Uudet ennusteelliset kudosmerkkiaineet

Kirjallisuudessa on kuvattu lukuisia endometriumkarsinooman ennusteellisia biomarkkereita ja niiden yhteyttä klinisiin ja histopatologisiin muuttujiin (**TAULUKKO 1**) (2,4,5). Eriyisesti estrogeeni- ja progesteronireseptorien ilmentymisellä, *p53*:n mutaatioilla sekä uusien biomarkkereiden, L1-soluadheesiomolekyylin (L1CAM) ja ASRGL1-proteiinin ilmentymisellä on osoitettu olevan ennusteellista merkitystä (18–21). Tutkimusnäytöstä huolimatta nykyiset hoitosuosituksen tai riskiluokitukset eivät huomioi immunohistokemiallisia tutkimuksia, joskin ainakin kaksi eurooppalaista etenevää tutkimusta (MoMaTEC2 ja PIPENDO) on käynnissä. Niissä arvioidaan immunohistokemiallisten värjäystulosten roolia hoidon kohdentamisessa ja ennusteen arvioimisessa (22,23). Molekulaarinen jaottelu on omiaan edistämään endometriumkarsinoomien yksilöllistettyä hoitoa. Tuoreessa tutkimuksessa endometriumkarsinooman molekulaarinen luokittelu oli tutkittuja biomarkkereita parempi ennustetekijä (24). On kuitenkin vielä epäselvää, miten tavanomaiset ja toisaalta uudemmat ennusteelliset kudosmerkkiaineet toimivat luokittelun alaryhmissä.

Endometriumsyövän diagnostiikka on kiistatta jäljessä esimerkiksi rintasyöpä- ja aivokasvaindiagnoosiikka, jossa integroitu luokittelu huomioi histologisen kuvan lisäksi ennustetekijät, joita arvioidaan käyttämällä immunohistokemiaa, metylaatiotutkimuksia ja geneettisiä tutkimuksia. Endometriumkarsinooman osalta integroituihin analyyseihin on vielä matkaa, joskin uusimpien tulosten mukaan molekulaarinen luokittelu yhdistettynä histopatologisiin muuttujiin tai ESMO:n riskiluokkiin ennustaa taudin kulkua paremmin kuin mikään yksittäinen tutkimus (8,13).

Molekyylidiagnostiikan kliininen ulottuvuus

Nykyinen endometriumkarsinooman riskiluokittelu ja siten myös leikkaushoidon suunnittelu perustuu kliinis-patologisiin muuttujiin



KUVA 2. Endometriumkarsinooman neljän molekulaarisen alatyypin etenemättömyyssajan ennuste Kaplan-Meierin menetelmällä arvioituna.

(ESMO:n luokittelu). Kuitenkin jopa gynekologiseen patologiaan erikoistuneiden patologiien tekemänä histologisen alatyypin määrittämisen ja erilaistumisasteen arvioimisen toistettavuus vaihtelee, eikä kasvaimen syvyysuunnan levinneisyyden määrittäminen ole leikkausta edeltävissä tutkimuksissa aina luotettava (11,25).

TCGA:n luokittelu mullistaa tavan luokitella endometriumkarsinomia. Luokittelu tunnistaa neljä ennusteeltaan selvästi eroavaa ryhmää, jotka eivät juuri korreloi – runsaskopiolukuisia eli *p53*-mutatoituneita lukuun ottamatta – endometriumkarsinooman tavanomaisten tyyppien tai kliinis-patologisiin muuttujiin perustuvan riskiluokittelun kanssa. Tutkimustulosten mukaan uusi alaryhmäluokittelu näyttää tarkentavan tavanomaista ennusteellista arviota.

Merkittävin endometriumkarsinooman molekulaariseen luokitteluun pohjautuvan luokittelun ongelmista liittyy POLE:n mutaation määrittämiseen. POLE:n mutaation määrittäminen on vielä hidasta ja kallista, minkä vuoksi luokittelu rajautuu toistaiseksi suppeahkoon tutkimuskäyttöön. Etsinnästä huolimatta helposti käytettävää surrogaattimarkkeria (sijaismerkkiainetta) – esimerkiksi immunohistokemiallista värjäystä – ei ole onnistuttu löytämään.

Uusi molekulaarinen luokittelu on tuonut mahdollisuuksia myös hoitovastetta ennustavien biomarkkereiden etsintään. Erityisesti ultra- ja hypermutatoituneiden syöpien on todettu usein ilmentävän T-soluaktivaatioon vaikuttavaa PD-L1:tä tai PD-1:tä ja arveltu olevan herkkiä PD-1- tai PD-L1-vasta-aineimmunohoidolle (26,27). Yksittäisissä tapauksissa hoidosta PD-1-immuunivastetta vapauttajilla on jo kliinistä näyttöä, ja useita kliinisiä lääkekokeiluja on meneillään (28).

Milloin luokittelu saadaan kliiniseen käyttöön?

Maaliskuussa 2018 järjestettiin Pohjois-Amerikan patologiien kokous USCAP. Endometriumkarsinooman molekulaarista luokittelua ja sen kliinistä merkitystä käsiteltiin useissa esitelmissä tai esityksissä. Keskusteluissa kävi ilmi, että edes isoissa merkittävässä pohjoisamerikkalaisissa keskuksissa POLE-mutaatiotutkimus ei ole kliinisessä rutiinimaisessa käytössä, joskin se voidaan erityistapauksissa tehdä. Käytännössä monissa maailman keskuksissa tehdään kaikista uusista endometriumkarsinoomatapauksista immunohistokemialliset MMR- ja *p53*-värjäykset. Suomessa POLE-mutaatio-

Ydinasiat

- ▶ Endometriumkarsinooma on naisten neljänneksi yleisin syöpä.
- ▶ Endometriumkarsinoomat voidaan jakaa kliinis-patologisten muuttujien perusteella ennusteeltaan erilaisiin ryhmiin.
- ▶ Endometriumkarsinoomat voidaan luokitella molekulaarisenkin luokan mukaan.
- ▶ Luokittelussa kuljetaan kohti integroitua diagnostiikkaa.

tutkimusta ei ole vielä saatavilla, mutta immunohistokemiallisia MMR- ja p53-värjäyksiä käytetään laajalti. Toistaiseksi Suomessa ei kuitenkaan ole valtakunnallista ohjeistusta immunohistokemiallisten tutkimusten käytöstä endometriumkarsinooman yhteydessä, eikä kirjoittajien tiedossa ole yhtään suomalaista patologian laboratoriota, jossa värjäykset tehtäisiin rutiinimaisesti.

Alkuperäiseen TCGA:n aineistoon oli selvästi rikastunut huonosti erilaistuneita ja ei-endometrioideja karsinomia. Myöhemmät tutkimukset ovat osoittaneet, että ultramutatoituneiden tapausten määrä saattaa olla pienempi kuin esitetty 7 %, mikä tarkoittaisi sitä, että Suomen reilusta 800 potilaasta alle 20:ltä löytyy POLE:n mutaatio. Toistaiseksi on myös epäselvää, mitä näille potilaille pitäisi tehdä.

JUTTA HUVILA, LT, yliopisto-opettaja, erikoistuva lääkäri
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto ja Tyks-Sapa,
Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

OLLI CARPÉN, LKT, professori, patologian ylilääkäri
Medicum, Helsingin yliopisto ja HUSLAB, HUS

Tiedetään, että ultramutatoituneiden tapausten histologiaan liittyy runsaasti tulehdussoluja ja suuri mutaatiotaakka. Onkin epäselvää, pärjäisivätkö nämä potilaat hyvin ilman liittämissä hoitoja vai selittääkö hyvän ennusteen se, että he reagoivat hoitoon tavallista herkemmin. Käynnissä on PORTEC4-tutkimus, jossa yksi tutkimushaara on molekulaarisesti luokiteltu (29). Tutkimuksen päätyttyä lienemme paljon viisaampia hoidon kohdentamisesta molekulaarisen luokan mukaan.

Lopuksi

On kiinnostavaa, pystytäänkö uuden luokittelun perusteella löytämään imusolmukeleviämistä ennustavia tekijöitä, pystytäänkö molekulaarisista alaryhmistä löytämään ennusteellisia eroja sekä miten ja milloin alaryhmät ja kliinis-patologinen tieto saadaan yhdistetyksi integroiduksi riskiluokitteluksi. Uusia asiaa koskevia tieteellisiä julkaisuja ilmestyy kuukausittain.

Endometriumsyöpien diagnostiikka on pyssynyt pitkään muuttumattomana, mutta uuden molekulaarisen luokittelun myötä on siirrytty kohti integroidun riskiluokittelun tavoitetta ja yksilöllistä hoidon suunnittelua. Luokitteluun tarvittavat diagnostiset menetelmät kehittyvät edelleen, ja myös molekulaarisista alatyypeistä riippumattomia lupaavia biomarkkereita on löydetty. Vaikka lisää tietoa tarvitaan ennen kuin menetelmät saadaan kliiniseen päätöksentekoon, luokittelu toimii johtolankana lähiajan tutkimustavoitteille. ■

SIDONNAISUUDET

Jutta Huvila: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Fimlab Patologia), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BRCA koulutus 2016 Kööpenhamina, AstraZeneca), muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus)

Olli Carpén: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche), muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus)

KIRJALLISUUTTA

1. Syöpätilastot [verkkotietokanta]. Suomen Syöpärekisteri. <http://www.cancer.fi/syopa-rekisteri/tilastot>.
2. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014;15:e268–78.
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, ym, toim. WHO/IARC classification of tumours of female reproductive organs. 4. painos. Geneva: World Health Organization 2014.
4. Werner HM, Salvesen HB. Current status of molecular biomarkers in endometrial cancer. *Curr Oncol Rep* 2014;16:403.
5. Geels YP, Pijnenborg JM, Gordon BB, ym. L1CAM expression is related to non-endometrioid histology, and prognostic for poor outcome in endometrioid endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2016;22:863–8.
6. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, ym. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73.
7. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, ym. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113:299–310.
8. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, ym. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol* 2016;143:46–53.
9. Church DN, Stelloo E, Nout RA, ym. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:402.
10. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, ym. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123:802–13.
11. Hussein YR, Broaddus R, Weigelt B, ym. The genomic heterogeneity of figo grade 3 endometrioid carcinoma impacts diagnostic accuracy and reproducibility. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:16–24.
12. Kansikas M, Nyström M, Peltomäki P. DNA:n korjausmekanismien häiriöt ja niiden lääketieteellinen merkitys. *Duodecim* 2017;133:259–65.
13. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, ym. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer – combined analysis of PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215–24.
14. Seppälä T, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, ym. Lynchin oireyhtymän diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2016;132:233–40.
15. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, ym. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23:4609–16.
16. Garg K, Soslow RA. Familial tumors of the uterine corpus. *Surg Pathol Clin* 2011;4:243–59.
17. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, ym. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353–62.
18. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, ym. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1142–50.
19. Pasanen A, Tuomi T, Isola J, ym. L1 cell adhesion molecule as a predictor of disease-specific survival and patterns of relapse in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1465–71.
20. Edqvist PH, Huvila J, Forsström B, ym. Loss of ASRGL1 expression is an independent biomarker for disease-specific survival in endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2015;137:529–37.
21. Huvila J, Laajala TD, Edqvist PH, ym. Combined ASRGL1 and p53 immunohistochemistry as an independent predictor of survival in endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2018;149:173–80.
22. Biomarker Guided Treatment in Gynaecological Cancer (Momatec2). *ClinicalTrials.gov*. 2017 [päivitetty 28.3.2017]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02543710>.
23. Visser NC, Bulten J, van der Wurff AA, ym. PIPelle Prospective ENDOmetrial carcinoma (PIPENDO) study, pre-operative recognition of high risk endometrial carcinoma: a multicentre prospective cohort study. *BMC Cancer* 2015;15:487.
24. Karnezis AN, Leung S, Magrill J, ym. Evaluation of endometrial carcinoma prognostic immunohistochemistry markers in the context of molecular classification. *J Pathol Clin Res* 2017;3:279–93.
25. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:874–81.
26. van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L, ym. POLE proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:3347–55.
27. Le DT, Durham JN, Smith KN, ym. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409–13.
28. Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, ym. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity. *Oncotarget* 2017;8:90532–44.
29. PORTEC-4a: molecular profile-based versus standard adjuvant radiotherapy in endometrial cancer (PORTEC-4a). *ClinicalTrials.gov*. 2018 [päivitetty 19.3.2018]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03469674>.

SUMMARY

Molecular classification and tissue-derived prognostic factors of endometrial cancer

Endometrial carcinoma is a common type of cancer typically diagnosed amongst elderly women. The current risk assessment and treatment strategies are based on traditional variables, including stage, histological subtype, and differentiation. The recently described molecular classification has brought a new approach to assess the biology and clinical behavior of the disease. Molecular classification divides the disease into four biologically different subgroups: ultramutated, hypermutated, copy-number low, and copy-number high. The current goal is to find methods for identifying these subgroups as part of the diagnostic routine. In addition to the molecular subtypes, also tissue biomarkers that appear helpful in predicting the prognosis have been identified. These new findings help raise diagnostics in endometrial cancer to a molecular level, improve risk assessment and promote individual endometrial cancer treatment.